

Pembrolizumab (Zervixkarzinom) –

Addendum zum Projekt A22-70
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A22-135

Version: 1.0

Stand: 13.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1499

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Zervixkarzinom) – Addendum zum Projekt A22-70

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2022

Interne Projektnummer

A22-135

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Merlin Bittlinger
- Ana Liberman
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher

Schlagwörter

Pembrolizumab, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT03635567

Keywords

Pembrolizumab, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03635567

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial	3
2.1.2 Ergebnisse.....	4
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	9
2.1.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.1.4.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene	9
2.1.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	9
2.2 Zusammenfassung.....	11
3 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation).....	5
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)	10
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPS	Combined Positive Score
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-CX24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.12.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-70 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um jeweils ≥ 10 Punkte für die Skalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie für EORTC Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module (EORTC QLQ-CX24) aus der Studie KEYNOTE 826.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A22-70 [1] wurde für die Fragestellung 1 (Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie) die Studie KEYNOTE 826 zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) bei erwachsenen Patientinnen herangezogen. In der Studie KEYNOTE 826 wurde Pembrolizumab + Chemotherapie \pm Bevacizumab mit Placebo + Chemotherapie \pm Bevacizumab verglichen. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils die Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Diese Studie ist demnach ausschließlich dazu geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie \pm Bevacizumab für die Patientengruppe zu treffen, für welche Cisplatin + Paclitaxel \pm Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel \pm Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen, für die gemäß ärztlicher Maßgabe andere Behandlungsoptionen geeignet sind, liegen keine Daten vor. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 826 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-70 [1].

Im Dossier des pU lagen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um jeweils ≥ 15 Punkte aus der Studie KEYNOTE 826 vor.

2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um jeweils ≥ 10 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CX24 der Studie KEYNOTE 826 vorgelegt [3]. Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [4] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten Minimal important Difference von 10 Punkten im Dossier darzustellen. Die Auswertungen zur Responseschwelle von 10 Punkten sind für die Dossierbewertung relevant und werden herangezogen.

Aufgrund der in der Dossierbewertung A22-70 beschriebenen verkürzten Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen

Lebensqualität im Vergleich zum Gesamtüberleben erlauben die vorliegenden Responderanalysen ausschließlich Aussagen für den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde gemäß Angaben im Studienprotokoll jeweils 37 Tage nach Behandlungsende oder bei Beginn einer Folgetherapie beendet. In Modul 4 A oder den mit der Stellungnahme gelieferten Dokumenten liegen keine Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung dieser Endpunkte vor. In Modul 4 A sind Rücklaufquoten aller Fragebogen ausschließlich für die Behandlungsdauer (bis Woche 99) dargestellt. Andere Angaben dazu legt der pU mit der Stellungnahme nicht vor. Es bleibt daher weiterhin unklar, ob Erhebungen zur Nachbeobachtung in den vorliegenden Responderanalysen berücksichtigt sind. Grundsätzlich ist es notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum einschließlich aller Nachbeobachtungen in die Auswertung eingeht.

Darüber hinaus liegen für die Endpunkte sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit und sexueller Genuss (jeweils erhoben mit dem EORTC QLQ-CX24) weiterhin keine geeigneten Daten vor, da für > 50 % der relevanten Teilpopulation Werte zu Studienbeginn fehlen. Die Gründe, woraus der hohe Anteil fehlender Werte resultiert, werden vom pU nicht adressiert.

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) wird als hoch eingestuft. Für diese Endpunkte liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (maßgeblich gesteuert durch die Beendigung der Beobachtung spätestens 37 Tage nach Abbruch der Behandlung, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression) sowie sinkende Rückläufe der Fragebogen im Studienverlauf vor.

In der Dossierbewertung A22-70 wurde beschrieben, dass mindestens 35,9 % (höchstens 38,5 %) der relevanten Teilpopulation keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhielt, obwohl im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß S3-Leitlinie eine simultane Bevacizumab-Gabe angezeigt ist [5]. Die Gründe, weshalb eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes nicht angezeigt war sowie Kriterien zur Therapieentscheidung lagen in den Studienunterlagen nicht vor. Es blieb daher unklar, ob für alle Patientinnen, die keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhalten haben, die Behandlung mit Bevacizumab grundsätzlich nicht angezeigt war. Daraus ergab sich für alle Endpunkte, unabhängig von den Aspekten des Verzerrungspotenzials, eine reduzierte Aussagesicherheit.

In seiner Stellungnahme stellt der pU Gründe für die Therapieentscheidung gegen den zusätzlichen Einsatz von Bevacizumab dar [3]. Demnach erfolgte die Therapieentscheidung bei 74,4 % der Patientinnen, die kein Bevacizumab erhalten haben (28,6 % der relevanten Teilpopulation) aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles. Bei 8,5 % der Patientinnen ohne

Bevacizumab Behandlung (3,3 % der relevanten Teilpopulation) erfolgte die Entscheidung aufgrund medizinischer Gründe, die nicht weiter spezifiziert waren und bei 17,1 % der Patientinnen ohne Bevacizumab Behandlung (6,6 % der relevanten Teilpopulation) wurde Bevacizumab aufgrund fehlender Verfügbarkeit, fehlender Zulassung oder mangelnder Erfahrung der Prüferinnen bzw. Prüfer im Umgang mit Bevacizumab nicht eingesetzt. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass der fehlende Einsatz von Bevacizumab aus nicht medizinischen Gründen wie fehlende Verfügbarkeit nur wenige Patientinnen der relevanten Teilpopulation betraf. Daher wird unter der Berücksichtigung der nachgereichten Daten davon ausgegangen, dass sich dieser Aspekt nicht auf die Aussagesicherheit der Studienergebnisse auswirkt. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben, bei den ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt, kann jedoch anders als in der Dossierbewertung A22-70 beschrieben, maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.1.2 Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie^a ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)(mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 826					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^c					
Erschöpfung	246	1,4 [1,4; 2,1] 199 (80,9)	253	2,0 [1,4; 2,2] 189 (74,7)	1,12 [0,92; 1,37]; 0,257
Übelkeit und Erbrechen	246	2,9 [2,4; 3,7] 170 (69,1)	253	2,7 [2,1; 3,9] 171 (67,6)	0,99 [0,80; 1,22]; 0,912
Schmerzen	246	4,5 [3,4; 5,8] 155 (63,0)	253	3,4 [2,3; 4,7] 164 (64,8)	0,94 [0,76; 1,18]; 0,607
Dyspnoe	246	3,6 [2,8; 4,6] 164 (66,7)	253	6,2 [3,6; 8,3] 140 (55,3)	1,30 [1,03; 1,63] 0,025
Schlaflosigkeit	246	5,5 [3,7; 7,6] 141 (57,3)	253	6,3 [4,9; 8,7] 137 (54,2)	1,08 [0,85; 1,36]; 0,544
Appetitverlust	246	5,5 [4,2; 8,3] 144 (58,5)	253	5,9 [4,5; 7,6] 139 (54,9)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,925
Verstopfung	246	4,1 [2,2; 6,9] 142 (57,7)	253	4,7 [3,0; 7,0] 148 (58,5)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,924
Diarrhö	246	4,2 [2,9; 7,0] 146 (59,3)	253	6,5 [4,9; 9,9] 131 (51,8)	1,21 [0,95; 1,54]; 0,116
Symptomatik (EORTC QLQ-CX24; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^c					
Symptomerleben	244	n. e. 81 (33,2)	251	n. e. [12,6; n. b.] 88 (35,1)	0,80 [0,59; 1,09]; 0,152
Lymphödem	244	9,7 [6,3; 17,4] 123 (50,4)	251	11,1 [6,2; n. b.] 112 (44,6)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,654
periphere Neuropathie	244	1,4 [1,0; 1,6] 207 (84,8)	251	1,7 [1,4; 2,1] 197 (78,5)	1,22 [1,00; 1,49]; 0,049
menopausale Symptome	244	5,5 [3,0; 9,1] 134 (54,9)	251	6,9 [5,0; 12,1] 126 (50,2)	1,14 [0,89; 1,46]; 0,285
sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit ^d			keine geeigneten Daten ^e		

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie^a ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)(mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^f					
globaler Gesundheitsstatus	246	4,1 [3,1; 6,3] 156 (63,4)	253	3,5 [2,8; 4,6] 172 (68,0)	0,85 [0,68; 1,06]; 0,149
körperliche Funktion	246	3,4 [2,8; 4,1] 171 (69,5)	253	3,5 [3,0; 4,8] 166 (65,6)	1,09 [0,88; 1,36]; 0,414
Rollenfunktion	246	2,1 [1,5; 2,9] 189 (76,8)	253	2,8 [2,1; 3,3] 188 (74,3)	1,00 [0,81; 1,23]; 0,983
emotionale Funktion	246	6,9 [5,4; 12,9] 130 (52,8)	253	7,0 [5,7; 13,9] 128 (50,6)	1,02 [0,80; 1,31]; 0,860
kognitive Funktion	246	2,8 [2,1; 3,8] 180 (73,2)	253	3,5 [2,8; 4,4] 166 (65,6)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,394
soziale Funktion	246	2,8 [2,1; 4,1] 173 (70,3)	253	3,5 [2,7; 4,2] 163 (64,4)	1,12 [0,90; 1,39]; 0,322
EORTC QLQ-CX24 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^f					
sexuelle Aktivität	236	n. e. 41 (17,4)	248	n. e. 33 (13,3)	1,16 [0,73; 1,85]; 0,520
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben ^g	234	n. e. 73 (31,2)	244	n. e. [16,3; n. b.] 65 (26,6)	1,02 [0,73; 1,43]; 0,918
sexueller Genuss			keine geeigneten Daten ^e		
Körperbild	244	3,0 [2,0; 4,2] 157 (64,3)	251	2,2 [1,5; 3,3] 169 (67,3)	0,91 [0,73; 1,13]; 0,394

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie^a ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)(mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^a ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, für Endpunkte der Kategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität stratifiziert nach Metastasierung, PD-L1-Status und Entscheidung zum Bevacizumab-Einsatz durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Die Skala wurde abweichend vom pU nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern der Symptomatik zugeordnet.</p> <p>e. > 50 % fehlende Werte zu Studienbeginn</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. Die Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Morbidity

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-CX24 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

EORTC QLQ-C30

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im

Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (d. h. die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt über 0,90; Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen wie in A22-70). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-CX24

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (d. h. die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt über 0,90; Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen wie in A22-70). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomerleben, Lymphödem, menopausale Symptome, sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit

Für die Endpunkte Symptomerleben, Lymphödem und menopausale Symptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-CX24 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

EORTC QLQ C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-CX24

Sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben, sexueller Genuss, Körperbild

Für die Endpunkte sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat keine Subgruppenanalysen zu den nachgereichten Auswertungen vorgelegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist nicht davon auszugehen, dass die fehlenden Subgruppenanalysen einen relevanten Einfluss auf die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen haben.

2.1.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.1.4.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

2.1.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie^a ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Insgesamt ergeben sich aus den nachträglich bewerteten Ergebnissen keine zusätzlichen Effekte zu den in der Dossierbewertung A22-70 dargestellten Effekten. Zwar fehlen Subgruppenanalysen in den nachgereichten Daten, jedoch ist in der Gesamtschau der Ergebnisse nicht davon auszugehen, dass die fehlenden Subgruppenanalysen einen relevanten Einfluss auf die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen haben. Allerdings ergibt sich abweichend von der Dossierbewertung A22-70 für den Endpunkt Gesamtüberleben statt Anhaltspunkt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau gibt es für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1), ohne vorherige systemische Chemotherapie (außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie), für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapieoption nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Für Patientinnen, für die Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab nicht belegt.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A22-70 für Fragestellung 1: Für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom (Erstlinie), für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapieoption nach ärztlicher Maßgabe darstellt, gibt es unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Dossierbewertung A22-70 ergab sich für diese Fragestellung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, da unklar war, ob für alle Patientinnen, die keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhalten haben, die Behandlung mit Bevacizumab grundsätzlich nicht angezeigt war. Diese Unsicherheit wurde mit den in den Stellungnahmen nachgereichten Daten hinreichend ausgeräumt.

Für Patientinnen, für die Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab nicht belegt.

Für Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A22-70.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-70 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom ^b mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinie ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom ^b mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Operation und / oder Radio(chemo)therapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Somit kommen die nicht medikamentösen Behandlungsoptionen Operation und Radio(chemo)therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und / oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p>c. In Leitlinien werden die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab; Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Cisplatin in Kombination mit Topotecan; Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist)</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 826 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>e. keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie</p> <p>f. Für die vorliegende Patientenpopulation werden verschiedene Therapieoptionen in Leitlinien genannt. Einzelne der in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet: Nab-Paclitaxel; Vinorelbin; Ifosfamid; Topotecan; Pemetrexed; Irinotecan; Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-70_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857/#dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1446: Pembrolizumab (Zervixkarzinom). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; Langversion 2.2 [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.